

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 455**

51 Int. Cl.:

B01D 61/20 (2006.01)

B01D 63/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2010 E 17176191 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 3238812**

54 Título: **Forro de filtración de flujo tangencial desechable con montaje de sensor**

30 Prioridad:

29.05.2009 US 217323 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.06.2019

73 Titular/es:

**EMD MILLIPORE CORPORATION (100.0%)
400 Summit Drive
Burlington, MA 01803, US**

72 Inventor/es:

**MORRISSEY, MARTIN y
WONG, DENNIS**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 716 455 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Forro de filtración de flujo tangencial desechable con montaje de sensor.

5 Antecedentes de la invención

La filtración de flujo tangencial (TFF) es un procedimiento de separación que utiliza membranas para separar componentes en una suspensión o disolución líquida partiendo de base de las diferencias de tamaño o peso molecular. Las aplicaciones incluyen concentración, clarificación y desalación de proteínas y otras biomoléculas tales como nucleótidos, antígenos y anticuerpos monoclonales; intercambio de amortiguadores; desarrollo de procesos; estudios de selección de membrana; clarificación precromatográfica para retirar partículas coloidales; despirogenización de pequeñas moléculas tales como dextrosa y antibióticos; recogida, lavado o clarificación de cultivos celulares, lisados, suspensiones coloidales y cultivos víricos; y preparación de muestras.

En la TFF, la disolución o suspensión que va a filtrarse se hace pasar a través de la superficie de la membrana en un modo de flujo transversal. La fuerza de accionamiento para la filtración es la presión transmembranaria, habitualmente creada con una bomba peristáltica en aplicaciones de TFF desechables. La velocidad a la que el filtrado se hace pasar a través de la superficie de membrana asimismo controla la tasa de filtración y ayuda a impedir la obstrucción de la membrana. Dado que la TFF hace recircular material retenido ("retentate") a través de la superficie de membrana, se minimiza la incrustación de la membrana, se mantiene una alta tasa de filtración y se potencia la recuperación del producto.

Los dispositivos de TFF convencionales están formados por una pluralidad de elementos, incluyendo una bomba, un depósito de disolución de alimentación, un módulo de filtración y conductos para conectar estos elementos. Durante su utilización, la disolución de alimentación se dirige desde el depósito de disolución de alimentación hasta el módulo de filtración, mientras que el material retenido procedente del módulo de filtración se hace recircular desde el módulo de filtración hasta el depósito de disolución de alimentación hasta que se obtiene el volumen deseado de material retenido. La membrana se intercala entre colectores o soportes superiores e inferiores, que sirven para proporcionar restricción mecánica precisa contra la presión hidráulica interna del dispositivo, y asimismo sirven para distribuir la corriente de filtración a través de múltiples trayectorias de flujo dentro del dispositivo. Estos colectores o soportes están compuestos normalmente por acero inoxidable y deben limpiarse y validarse antes de cada utilización, particularmente en aplicaciones biofarmacéuticas y otras aplicaciones sanitarias. Este es un procedimiento caro y ocupa mucho tiempo.

En caso de que se deseen eliminar las etapas de limpieza y validación cuando se reemplaza el medio de filtración, pueden utilizarse forros desechables en lugar de los forros de acero inoxidable reutilizables. Los forros incorporan los canales de flujo y orificios de entrada y salida que estaban presentes anteriormente en los colectores, y aíslan el fluido de procedimiento para que no entre en contacto con el soporte de TFF. Los forros pueden estar realizados en un material económico y, por tanto, son desechables tras una única utilización, haciendo más rentable desecharlos que limpiar los colectores convencionales. Además, los forros pueden esterilizarse previamente. Con el fin de proporcionar unas resistencia y rigidez suficientes en condiciones de funcionamiento, los forros pueden presentar un patrón de rejilla de nervaduras que hace tope contra las placas de soporte para ayudar a impedir que los forros se sometan a torsión bajo una fuerza de sujeción.

También sería deseable incorporar sensores en los forros, para medir diversos parámetros de procedimiento, tales como presión, sin tener que limpiar o esterilizar los sensores cuando se reemplaza el medio de filtración y/o los forros.

Los documentos EP 1 844 846 A2 y EP 1 637 213 A1 describen unos forros desechables que van a utilizarse en un aparato de filtración. El aparato de filtración comprende, en el siguiente orden, una placa superior, un primer forro desechable que presenta una entrada de fluido y una salida de fluido, un elemento de filtración, un segundo forro desechable que presenta una entrada de fluido y una salida de fluido y una placa inferior.

El documento US 2007/138082 A1 da a conocer la utilización de un conector desechable con una membrana y un sensor reutilizable para líquidos biológicos.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un forro para un aparato de filtración, a un aparato de filtración y a un procedimiento de determinación de la presión transmembranaria en un dispositivo de filtración de flujo tangencial y se define en las reivindicaciones 1, 2 y 3, respectivamente.

Las carencias de la técnica anterior se superan mediante las formas de realización dadas a conocer en la presente memoria, que incluyen un conjunto de filtración tangencial que incluye uno o más forros desechables preferentemente que presentan uno o más sensores dispuestos en ellos. El/los sensor(es) está(n) aislado(s) del fluido y pueden retirarse del forro. Como resultado, después de su utilización, el forro puede desecharse y el/los

sensor(es) puede(n) reutilizarse sin limpiar el sensor.

Según determinadas formas de realización, se proporciona un dispositivo de filtración de flujo tangencial en el que están ubicados uno o más forros entre el elemento de filtración y los colectores o soportes superiores e inferiores. Los forros incorporan los canales de fluido y orificios de entrada y salida que están presentes de manera convencional en los colectores de acero inoxidable. Los forros están realizados en un material económico y, por tanto, son desechables tras una única utilización, haciendo más rentable desecharlos que limpiar los colectores convencionales. Además, los forros pueden esterilizarse previamente. Con el fin de proporcionar resistencia y rigidez suficientes en condiciones de funcionamiento, los forros pueden presentar un patrón de rejilla de nervaduras que hace tope contra las placas de soporte para ayudar a impedir que los forros se sometan a torsión bajo una fuerza de sujeción.

Dichos uno o más forros incluyen uno o más orificios o montajes de sensor, para fijar de manera amovible un sensor al forro. Un diafragma está dispuesto entre el sensor y el conducto de fluido en el forro, aislando los componentes de sensor de entrar en contacto directamente con el fluido en el conducto. El sensor continúa pudiendo detectar la presión del fluido en el conducto, pero la presencia del diafragma impide que el sensor se contamine por el fluido.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista en perspectiva de un conjunto de filtración de flujo tangencial según determinadas formas de realización;

la figura 2 es una vista explosionada del conjunto de la figura 1; y

la figura 3 es una vista explosionada que representa un sensor y un orificio de sensor según determinadas formas de realización.

Descripción detallada de la invención

Haciendo referencia en primer lugar a la figura 1, se muestra un dispositivo de filtración 10 según determinadas formas de realización. El dispositivo 10 incluye una placa de soporte superior 12 y una placa de soporte inferior separada 13. Las placas de soporte 12, 13 están compuestas preferentemente por acero inoxidable y son suficientemente rígidas y duraderas como para proporcionar restricción mecánica precisa y eficaz del conjunto contra presiones de funcionamiento hidráulicas internas, tales como 0.345-0.414 MPa (50-60 psi). Se proporcionan aberturas 28 en las placas de soporte 12, 13 y en cada capa del conjunto para alojar varillas de conexión o pasadores roscados o pernos 14 u otro dispositivo de sujeción para sujetar el conjunto. Pueden proporcionarse separadores (no representados), y pueden accionarse por resorte. No están presentes conductos de corriente de filtración en las placas de soporte 12, 13.

El forro desechable 16 se sitúa debajo de la placa de soporte 12 en el estado ensamblado. El forro 16 está realizado preferentemente en material económico, adecuado para la aplicación, que es aceptable para el ensayo particular, tal como ensayos farmacéuticos (y preferentemente está aprobado por el gobierno). Los materiales de construcción adecuados incluyen plásticos, tales como poliestireno, preferentemente poliolefinas, tales como polipropileno, polietileno, copolímeros y mezclas de los mismos. Se prefiere particularmente polisulfona debido a su resistencia y rigidez. El forro 16 se moldea preferentemente con conductos y aberturas. Alternativamente, y menos preferentemente, puede formarse mediante fresado, taladrado y otros procedimientos de ese tipo.

Un elemento 20 de filtración está intercalado entre el forro 16 y un segundo forro desechable 22. El elemento 20 de filtración puede ser una única membrana, y es preferentemente una pluralidad de membranas apiladas, tales como membranas de ultrafiltración o microfiltración apiladas, todavía más preferentemente proporcionadas en forma de un casete. Aunque se muestra un único casete de membranas, los expertos en la materia apreciarán que pueden utilizarse múltiples casetes. Unos casetes adecuados se venden con el nombre PELLICON® y están disponibles comercialmente en Millipore Corporation.

Como es convencional en la materia, el forro 22 incluye un primer orificio 17A, uno o más suborificios 17C, un segundo orificio 17B y uno o más suborificios 17D (figura 2). El orificio 17A es para la introducción de alimentación o la retirada de material retenido, dependiendo de su orientación dentro del conjunto, siendo el orificio 17B para la retirada de permeado, a la vez que se impide la mezcla del filtrado con el material retenido o la alimentación, como es convencional. El orificio 17A está en comunicación fluidica con el uno o más suborificios 17C. El orificio 17A está en comunicación fluidica con 17C y con el orificio de sensor más cercano a él. El orificio 17A asimismo está en comunicación fluidica con el orificio de alimentación del casete, por ejemplo, un casete PELLICON®. El orificio 17B está en comunicación fluidica con el uno o más suborificios 17D. El orificio 17B está solo en comunicación con 17D y el orificio de drenaje de permeado del casete. Los orificios 17A y 17B pueden estar ubicados en lados opuestos del forro con el fin de proporcionar separación adecuada y evitar interferencias con otros componentes. Sin embargo, cuando la separación es suficiente o no se produce interferencia, pueden

estar ubicados en el mismo lado. Cada orificio 17A, 17B está en comunicación fluidica con conductos o trayectorias de flujo en el cuerpo de forro que se comunican con aberturas respectivas para alojar flujo de alimentación, material retenido o permeado como es convencional, definiendo de ese modo múltiples trayectorias de flujo para la corriente de filtración dentro del dispositivo.

5 Los conductos pueden presentar sección decreciente, estrechándose a medida que se alejan de su orificio respectivo, para normalizar la presión en cada uno de los suborificios 17C y 17D.

10 En determinadas formas de realización, un lado de uno o ambos de los forros 16, 22 puede incluir una pluralidad de nervaduras que se enganchan entre ellos. Las nervaduras proporcionan rigidez añadida a los forros, y pueden formarse en el procedimiento de moldeo. Las nervaduras, cuando están presentes, están situadas en el lado del forro que está en contacto con la placa de soporte 12 o 13. Las nervaduras se extienden desde un lado del forro hasta el otro, excepto donde están interrumpidas por un orificio. Cuando están ensambladas, existe una fuerza de sujeción significativa aplicada al elemento 20 de filtro y el forro, teniendo lugar sellado entre el lado liso del forro 16, 22 y el elemento 20 de filtro. Las nervaduras ayudan a ensamblar de manera eficaz los forros en el dispositivo de filtración de la invención, en enganche de sellado tras la aplicación de presión, sin necesidad de presentar ranuras correspondientes en las placas de soporte para hacerlas coincidir con las nervaduras. Por lo tanto, las superficies respectivas de las placas de soporte que hacen tope contra las rejillas de los forros pueden ser planas, y no deben estar diseñadas especialmente para encajar en los forros.

20 En determinadas formas de realización, uno o más sensores, preferentemente dos sensores tales como el sensor de presión de alimentación 50A y el sensor de presión de material retenido 50B, están conectados de manera amovible a orificios de montaje en una o más de los forros desechables. A título ilustrativo, se representan dos orificios 30A, 30B en el forro 22. El orificio o los orificios 30A, 30B están situados cada uno para comunicarse con una trayectoria de fluido, de tal manera que puede medirse una característica del fluido en la trayectoria de fluido (por ejemplo, presión). Una membrana o diafragma 40, tal como un diafragma compuesto por PVDF o poliolefina, preferentemente polietileno, por ejemplo, está situado sobre el orificio 30A (o 30B) con el fin de aislar, durante el funcionamiento, fluido en la trayectoria de fluido de los componentes de sensor. Puede utilizarse una junta tórica 41 o similar sellar la membrana 40 al orificio. La membrana o diafragma puede estar unida de manera permanente al orificio si se desea.

35 En determinadas formas de realización, los sensores se unen al forro 22 utilizando una tuerca de compresión de diafragma 52, tal como se aprecia mejor en las figuras 2 y 3. La tuerca 52 está roscada internamente, correspondiendo las roscas internas a roscas externas en una tuerca de compresión de sensor 51 situada en el sensor 50A de tal manera que el sensor 50A puede roscarse en la tuerca 52. La tuerca de compresión de sensor 51 comprime la brida de sensor en la tuerca de compresión de diafragma 52 más grande. La tuerca 52 asimismo está roscada externamente, correspondiendo las roscas externas a roscas en el orificio 30B de tal manera que la tuerca 52 puede roscarse en el orificio. Una arandela 53 abierta puede situarse entre la tuerca de compresión 52 y el diafragma tal como se representa. La tuerca 52 comprime la junta tórica 41, la membrana 40 y la arandela 53 en su sitio. Los expertos en la materia apreciarán que pueden utilizarse otros medios para unir el sensor al orificio de montaje, tal como un ajuste a presión en el orificio o un receptáculo adecuado fijado al orificio, pinzas o elementos de fijación que mantienen el sensor en su sitio, etc.

45 En el estado ensamblado, la parte funcional del sensor se sitúa directamente contra la membrana o diafragma. La membrana o diafragma está compuesta por un material suficientemente flexible de tal manera que se desvía en respuesta a la presión, permanece continua y no se rompe ni pierde la capacidad de aislar el sensor de la trayectoria de fluido. La membrana o diafragma puede ser semipermeable o no permeable. Preferentemente es de una calidad para la esterilización.

50 La presencia de dos sensores 50A, 50B, midiendo uno la presión de alimentación y el otro la otra presión de material retenido, permite que se calcule la presión transmembranaria, ya que la presión transmembranaria es el promedio de las presiones de alimentación y material retenido menos la presión de filtrado. La presión de filtrado puede determinarse de manera convencional, conocida por los expertos en la materia. Durante la utilización, los sensores amovibles están preferentemente en comunicación eléctrica con una unidad de control, que puede registrar los parámetros de procedimiento relevantes, tales como la presión de alimentación, presión de material retenido, presión transmembranaria, etc., y puede controlar los parámetros en consecuencia.

60 Conectando de manera amovible los sensores a los orificios de montaje en el(los) forro(s) desechable(s) según las formas de realización dadas a conocer en la presente memoria, los sensores permanecen aislados de las trayectorias de fluido y pueden retirarse fácilmente de los forros y reutilizarse, mientras que los forros pueden descartarse tras su utilización. Esto da como resultado una configuración del sistema fácil y rápida.

65 La longitud de los orificios 30A y B es tal que preferentemente existe poco o ningún volumen muerto entre el diafragma del orificio de sensor y el conducto en el que pasa el fluido que va a detectarse. Esto garantiza que no se pierde fluido ni llega a estancarse.

Los sensores adecuados incluyen sensores electromecánicos, debido a problemas de coste, precisión, fiabilidad y disponibilidad. Los sensores electromecánicos incluyen una galga extensiométrica unida a un diafragma de metal delgado. La deformación del diafragma da como resultado la deformación de la galga extensiométrica, enviando una señal eléctrica proporcional a la unidad de control. Los expertos en la materia apreciarán que podrían utilizarse asimismo unos sensores que funcionan utilizando diferentes tecnologías.

A continuación, la invención se explica con mayor detalle mediante unas formas de realización numeradas:

1. Un forro para un aparato de filtración y adaptado para sellar entre una placa de soporte y un elemento de filtro, comprendiendo dicho forro una cara plana adaptada para hacer tope contra dicho elemento de filtro y una cara opuesta adaptada para hacer tope contra dicha placa de soporte, presentando dicho forro una entrada de fluido, una salida de fluido, por lo menos una trayectoria de fluido dentro de dicho forro, y por lo menos un orificio de sensor en comunicación fluídica con dicha trayectoria de fluido;

un diafragma sellado a dicho por lo menos un orificio de sensor; y

un sensor conectado de manera amovible a dicho orificio de sensor para detectar la presión en dicha por lo menos una trayectoria de fluido a través de dicho diafragma sin entrar en contacto con el fluido en dicha trayectoria de fluido.

2. El forro de la forma de realización 1, que comprende además por lo menos una segunda trayectoria de fluido, un segundo orificio de sensor, un segundo diafragma sellado a dicho segundo orificio de sensor, y un segundo sensor conectado de manera amovible a dicho segundo orificio de sensor para detectar la presión en dicha segunda trayectoria de fluido a través de dicho segundo diafragma sin entrar en contacto con el fluido en dicha segunda trayectoria de fluido.

3. Aparato de filtración, que comprende:

una placa superior;

una placa inferior separada de dicha placa superior;

un elemento de filtración situado entre dicha placa superior y dicha placa inferior; y

por lo menos un forro desechable según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 situado entre dicha placa superior y dicho elemento de filtración.

4. Aparato de filtración, que comprende:

una placa superior;

una placa inferior separada de dicha placa superior;

un elemento de filtración situado entre dicha placa superior y dicha placa inferior;

por lo menos un forro desechable situado entre dicha placa superior y dicho elemento de filtración, presentando dicho forro una entrada de fluido, una salida de fluido, por lo menos una trayectoria de fluido dentro de dicho forro, y por lo menos un orificio de sensor en comunicación fluídica con dicha trayectoria de fluido;

un diafragma sellado a dicho por lo menos un orificio de sensor; y

un sensor conectado de manera amovible a dicho orificio de sensor para detectar la presión en dicha por lo menos una trayectoria de fluido a través de dicho diafragma sin entrar en contacto con el fluido en dicha trayectoria de fluido.

5. El aparato de filtro de la forma de realización 4, en el que dicho forro comprende además por lo menos una segunda trayectoria de fluido, un segundo orificio de sensor, y un segundo diafragma sellado a dicho segundo orificio de sensor, comprendiendo además dicho conjunto de filtro un segundo sensor conectado de manera amovible a dicho segundo orificio de sensor para detectar la presión en dicha segunda trayectoria de fluido a través de dicho segundo diafragma sin entrar en contacto con el fluido en dicha segunda trayectoria de fluido.

REIVINDICACIONES

1. Forro (16, 22) para un aparato de filtración (10), estando dicho forro adaptado para disponerse y sellarse entre una placa de soporte (12, 13) y un elemento de filtro (20), comprendiendo dicho forro (16, 22) una cara plana adaptada para hacer tope contra dicho elemento de filtro (20) y una cara opuesta adaptada para hacer tope contra dicha placa de soporte (12, 13),
- presentando dicho forro (16, 22) una entrada de fluido de alimentación, una salida de fluido de alimentación, un trayecto de fluido de alimentación dentro de dicho forro en comunicación fluidica con dicha entrada de fluido de alimentación y dicha salida de fluido de alimentación, una entrada de fluido de material retenido, una salida de fluido de material retenido, y un trayecto de fluido de material retenido dentro de dicho forro en comunicación fluidica con dicha entrada de fluido de material retenido y dicha salida de fluido de material retenido;
- en el que dicho trayecto de fluido de alimentación y dicho trayecto de fluido de material retenido no están en comunicación fluidica dentro de dicho forro;
- caracterizado por que dicho forro (16, 22) presenta además un orificio de sensor de alimentación (30B) en comunicación fluidica con dicho trayecto de fluido de alimentación, y un orificio de sensor de material retenido (30A) en comunicación fluidica con dicho trayecto de fluido de material retenido;
- un diafragma de alimentación (40) sellado a dicho orificio de sensor de alimentación (30B) y un diafragma de material retenido sellado a dicho orificio de sensor de material retenido (30A);
- en el que dicho orificio de sensor de alimentación (30B) está configurado de manera que un sensor de presión de alimentación (50A) puede conectarse de manera amovible a dicho orificio de sensor de alimentación (30B) para detectar la presión en dicho trayecto de fluido de alimentación a través de dicho diafragma de alimentación (40) sin entrar en contacto con el fluido en dicho trayecto de fluido de alimentación, y dicho orificio de sensor de material retenido (30A) está configurado de manera que un sensor de presión de material retenido (50B) puede conectarse de manera amovible a dicho orificio de sensor de material retenido (30A) para detectar la presión en dicho trayecto de fluido de material retenido a través de dicho diafragma de material retenido sin entrar en contacto con el fluido en dicho trayecto de fluido de material retenido.
2. Aparato de filtración (10), que comprende:
- una placa de soporte superior (12);
- una placa de soporte inferior (13) separada de dicha placa de soporte superior (12);
- un elemento de filtro (20) situado entre dicha placa de soporte superior (12) y dicha placa de soporte inferior (13); y
- por lo menos un forro desechable (16, 22) según la reivindicación 1.
3. Procedimiento de determinación de la presión transmbranaria en un dispositivo de filtración de flujo tangencial, que comprende:
- proporcionar el aparato de filtración (10) según la reivindicación 2;
- conectar dicho sensor de presión de alimentación (50A) a dicho orificio de sensor de alimentación (30B);
- conectar dicho sensor de presión de material retenido (50B) a dicho orificio de sensor de material retenido (30A);
- introducir la alimentación en la entrada de fluido de alimentación del forro;
- medir la presión de alimentación con dicho sensor de presión de alimentación (50A);
- medir la presión de material retenido con dicho sensor de presión de material retenido (50B);
- medir la presión de filtrado; y
- calcular la presión transmbranaria obteniendo la media de la presión de alimentación y la presión de material retenido y restando la presión de filtrado.

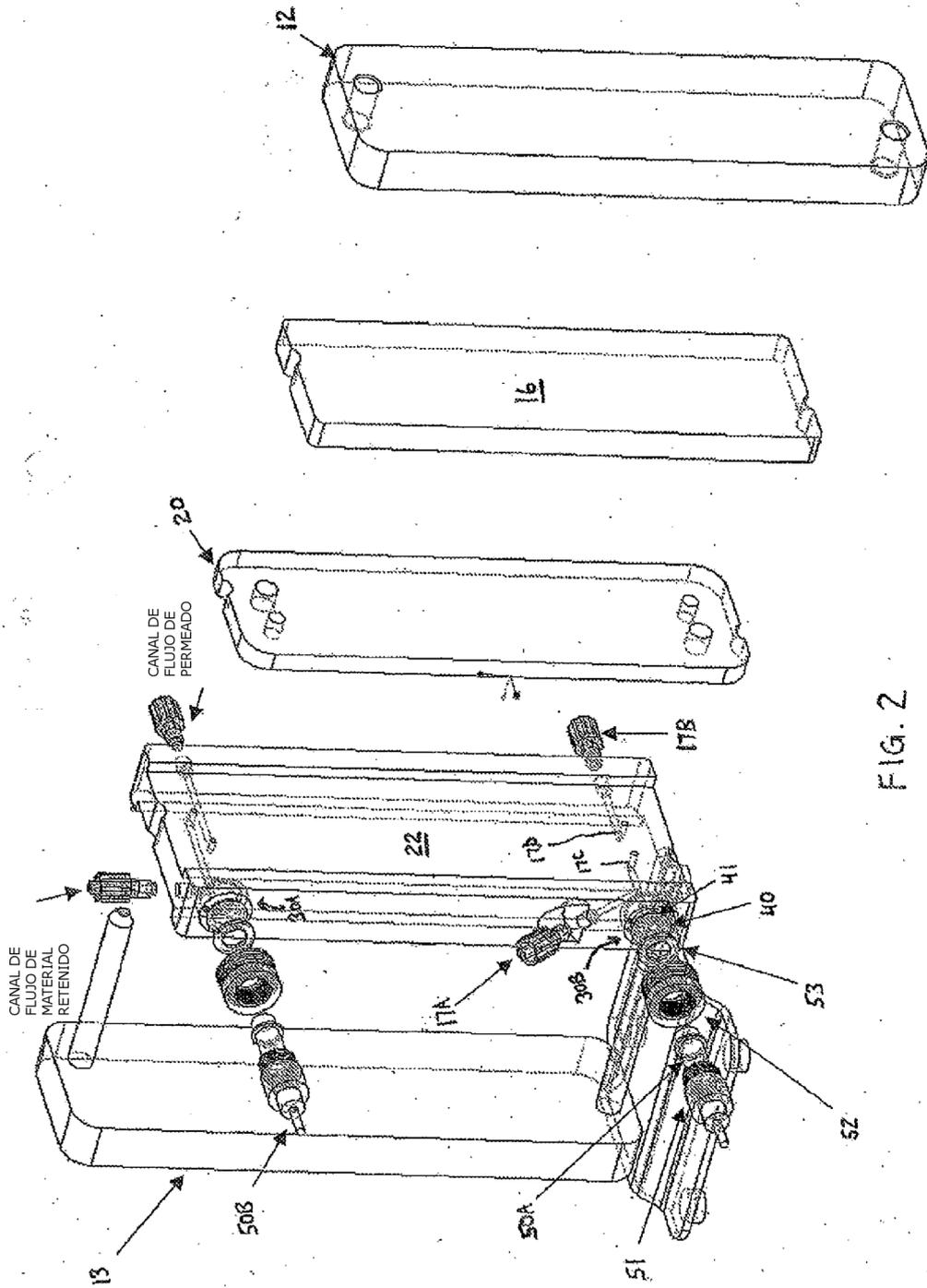
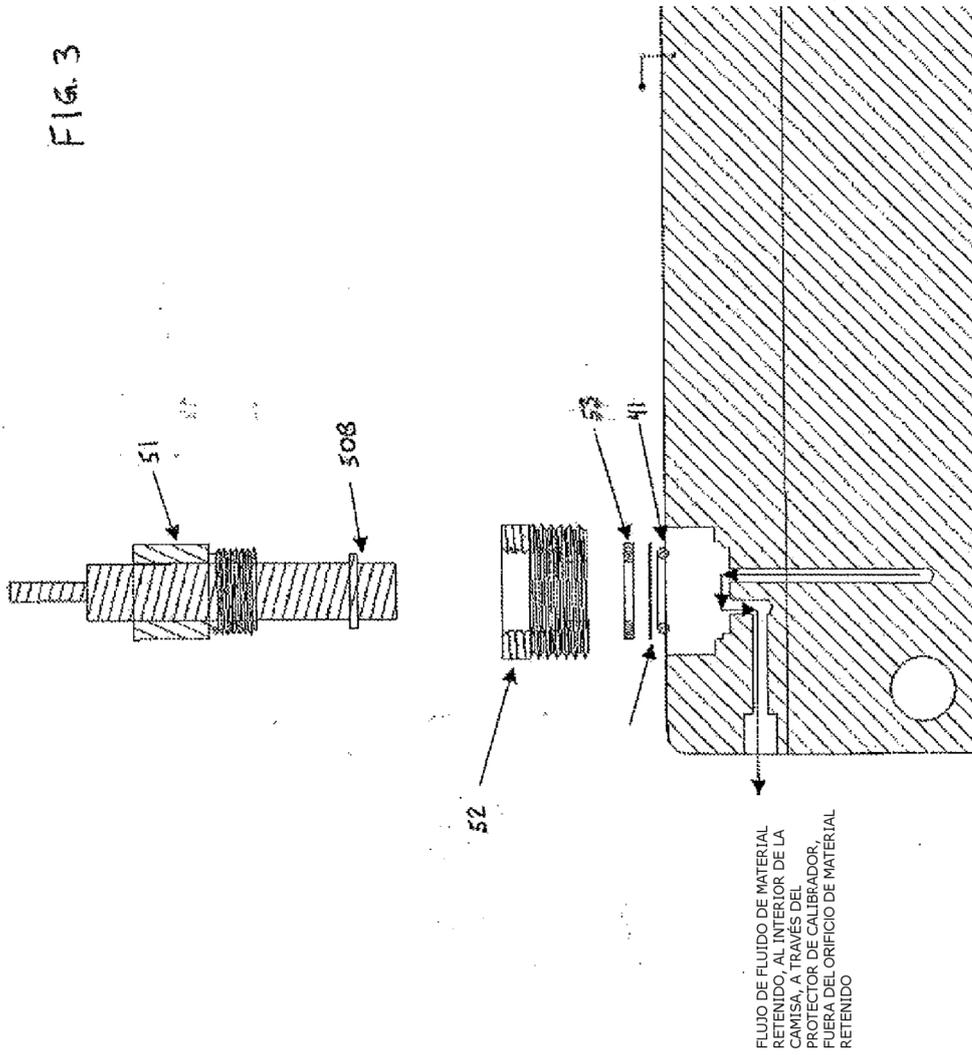


FIG. 3



FLUJO DE FLUIDO DE MATERIAL
RETENIDO AL INTERIOR DE LA
CAMISA, A TRAVÉS DEL
PROTECTOR DE CALIBRADOR,
FUERA DEL ORIFICIO DE MATERIAL
RETENIDO